

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Martin Reincke**

# **Das Cushing Syndrom: Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung**

**Kumulative Habilitationsschrift**

**Zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**vorgelegt von  
Dr. med. Katrin Ritzel**

**2021**

## **Inhalt:**

1. Hintergrund und Einleitung	2
2. Zielsetzung	5
3. Zusammenfassung der eigenen Arbeiten	
3.1. Diagnostische Qualität der Bestimmung des freien Cortisols im 24 h-Sammelurin: Direkter Vergleich zwischen Immunoassays und LC-MS/MS	7
3.2. Bedeutung des CRH-Tests für die Differentialdiagnose des ACTH-abhängigen CS	12
3.3. Morbidität, Mortalität und Langzeitergebnisse nach BADX von Patienten mit CS	17
3.4. Der Einfluss einer Schwangerschaft auf die Prognose von Patientinnen mit Nebennierenrindenkarzinom	24
4. Schlussfolgerung und Ausblick	28
5. Referenzen	32
6. Abkürzungsverzeichnis	37
7. Publikationsverzeichnis	38
8. Ausdrucke der für die Habilitationsarbeit relevanten Publikationen	42

## 1. Hintergrund und Einleitung:

Das Cushing Syndrom (CS) beschreibt das gemeinsame Auftreten von Symptomen und Krankheiten, die durch eine übermäßige Glukokortikoid-Exposition ausgelöst werden. Das exogene CS entsteht durch eine erhöhte Zufuhr von Glucocorticoiden oberhalb der Cushing-Schwellendosis, z.B. im Rahmen einer medikamentösen Therapie. Eine Überproduktion von Cortisol durch die eigenen Nebennieren wird als endogenes CS bezeichnet. Eine physiologische Aufgabe des Cortisols ist es, dem Organismus in Stress-Situationen durch die Aktivierung kataboler Stoffwechselwege schnell energiereiche Metabolite zur Verfügung zu stellen. Zu den klassischen Folgeerkrankungen eines Cortisol-Exzesses gehören die stammbetonte Adipositas, die arterielle Hypertonie, eine diabetische Stoffwechsellage, eine Hyperlipidämie sowie Symptome des Proteinkatabolismus (Osteoporose, Sarkopenie und Hautatrophie). Aber auch Folgen einer immunsuppressiven Wirkung und psychische Störungen wie depressive Episoden und Psychosen beeinträchtigen die Gesundheit der Patienten erheblich <sup>1</sup>. Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkte und Schlaganfälle) und Infektionen zählen zu den häufigsten Todesursachen. Unbehandelt hat das CS eine hohe Sterberate von ca. 50%. Doch auch Jahrzehnte nach einer erfolgreichen Therapie bleibt die Morbidität und besonders die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit CS erhöht <sup>2</sup>, was auf ein metabolisches Imprinting durch den vorausgegangenen Cortisol-Exzess schließen lässt. Eine frühzeitige Diagnose und adäquate Therapie des CS sind also für einen Behandlungserfolg von zentraler Bedeutung.

Das endogene CS zählt mit einer Inzidenz von 1-3/ 1.000.000 zu den seltenen Erkrankungen <sup>3</sup>, wobei es Hinweise auf eine deutlich höhere Inzidenz in unterschiedlichen Populationen gibt <sup>4,5</sup>. Gleichzeitig findet sich eine starke Überschneidung der Kardinalsymptome (Adipositas, Diabetes, Hypertonie) mit den Symptomen des sehr häufigen

metabolischen Syndroms. Infolgedessen ist die Zeit, die bis zur Diagnosestellung vergeht (im Mittel 34 Monate nach Symptombeginn), immer noch sehr lang <sup>6</sup>. Verfahren, die zur Primärdiagnostik des CS eingesetzt werden, sollen eine größtmögliche Sensitivität aufweisen, damit auch Patienten mit einem beginnenden oder milden CS identifiziert werden. Gleichzeitig verlangt die starke Überschneidung mit den Symptomen des häufigen metabolischen Syndroms einen hochspezifischen Test mit einem starken positiven prädikativen Wert. In den Leitlinien der endokrinologischen Fachgesellschaften werden drei Screeningtests zur Primärdiagnostik des CS empfohlen <sup>1</sup>: Der mitternächtliche Speichelcortisolwert (late-night salivary cortisol, LNSC), der Dexamethason-Suppressions-Test (DST) und die Bestimmung des freien Cortisols im 24-h Sammelurin (UFC). Die UFC stellt ein Integral der täglichen Cortisol-Exposition dar und wird nicht durch Veränderungen der Eiweißbindung (Schwangerschaft, Kontrazeptiva) beeinflusst. Bei der bisher etablierten UFC Bestimmung mittels Immunoassay werden durch Kreuzreaktionen auch andere Urinmetabolite des Cortisols mitgemessen. Die Kombination der Flüssigchromatographie mit der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) hingegen ermöglicht über eine Separation der Steroide eine hochspezifische Cortisolmessung <sup>7</sup>. Da es nur wenig vergleichende Daten über die diagnostische Qualität der beiden unterschiedlichen Verfahren gibt, haben wir einen direkten Vergleich der beiden Methoden in unserer Kohorte durchgeführt <sup>8</sup>.

Eine weitere Herausforderung stellt die Differentialdiagnose des CS dar. Die Ursache eines CS ist in 70-80% der Fälle ein ACTH-produzierender Hypophysentumor (Morbus Cushing, MC) und in 10-15% der Fälle ein ektopter ACTH-produzierender Tumor (ektopes CS, ECS). In 15-20% der Erkrankungsfälle beruht der Hypercortisolismus auf einer autonomen Cortisolsekretion der Nebennierenrinde (adrenales CS, ACS) <sup>9</sup>. In der ätiologischen Abklärung müssen die adrenale (ACTH-unabhängige), hypophysäre oder ektope (ACTH-abhängige)

Genese des Hypercortisolismus differenziert werden. Da die Bildgebung in vielen Fällen nicht eindeutig ist, haben biochemische Verfahren einen hohen Stellenwert, um zwischen ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen oder ektopter ACTH-Sekretion zu differenzieren <sup>10,11</sup>. ACTH-produzierende Hypophysenadenome weisen meist eine Hyper-Responsivität gegenüber corticotropin-releasing Hormon (CRH) auf, während ektope Tumore nicht reagieren. Der Nutzen des CRH-Testes für die Differentialdiagnose des CS wird bisher unterschiedlich bewertet und die Protokolle der Testdurchführung sowie die Diagnosekriterien sind uneinheitlich <sup>12</sup>.

Wenn die Ätiologie des CS ermittelt werden kann, erfolgt eine spezifische Therapie, in der Regel die chirurgische Entfernung des ACTH- oder Cortisol-produzierenden Tumors. Teilweise ist eine eindeutige ätiologische Einordnung nicht möglich, sodass eine vollständige Entfernung beider Nebennieren (bilaterale Adrenalektomie) notwendig wird <sup>13,14</sup>. Die bilaterale Adrenalektomie (BADX) wird außerdem zur Behandlung des bilateralen, adrenalen CS <sup>15</sup> und bei ACTH-abhängigem CS eingesetzt, wenn eine Sanierung des ACTH-produzierenden Tumors und medikamentöse Strategien nicht erfolgreich waren <sup>16</sup>. Die BADX führt zu einem irreversiblen Verlust der endogenen Mineralo- und Glukokortikoidsekretion. Aufgrund der Seltenheit des CS sind die langfristigen Folgen der BADX wie die corticotrophe Tumorprogression bei Patienten mit Morbus Cushing (Nelson Syndrom) bisher noch nicht ausreichend untersucht worden. Wir haben das früh- und spätoperative Outcome nach BADX in unserer Studienkohorte untersucht <sup>17</sup> und eine systematische Auswertung publizierter Daten durchgeführt <sup>13</sup>.

In seltenen Fällen kann die Ursache eines CS ein Cortisol-produzierender maligner Tumor der Nebennierenrinde sein. Das Nebennierenrindenkarzinom (ACC), das häufig bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter diagnostiziert wird, ist ein aggressiver Tumor mit einer

schlechten Prognose. Da es Hinweise auf eine adrenale Karzinogenese im Kontext mit Sexualhormonen und Schwangerschaft gibt, war bislang nicht klar, wie sich eine Schwangerschaft auf die Prognose der Patientinnen auswirkt <sup>18</sup>. Im Rahmen einer internationalen Multicenter-Studie haben wir zur Beantwortung dieser Frage den Krankheits- und Schwangerschaftsverlauf von Frauen mit einer Schwangerschaft nach Diagnosestellung mit nach Alter und Tumorstadium gematchten Patientinnen verglichen <sup>19</sup>.

## **2. Zielsetzung:**

Ziel der vorliegenden Habilitationsarbeit war es, die Genauigkeit diagnostischer Verfahren, die Prognose und den Erfolg konkreter Behandlungsmöglichkeiten des CS an einem größeren Kollektiv zu untersuchen. Eine wichtige Grundlage für diese Untersuchungen ist die Bündelung und Analyse von Daten sogenannter „Orphan diseases“ durch Patientenregister (deutsches Cushing-Register (CUSTODES) und „European Network for the Study of Adrenal Tumors“ (ENSAT)). Damit liegt ein langfristiges Ziel dieser Arbeit in der Translation der gewonnenen klinischen Erkenntnisse in das Management von Patienten mit CS, um die Basis für eine bessere Patientenversorgung zu schaffen.

Folgende spezifische Fragen wurden im Rahmen der Habilitation untersucht:

- 2.1. Hat die Bestimmung der Cortisolexkretion mittels LC-MS/MS eine höhere diagnostische Validität für die Diagnose des Cushing Syndroms als die Messung mittels Immunoassay?
- 2.2. Welche Kriterien des CRH-Testes besitzen die beste diagnostische Trennschärfe, um zwischen einem ektopen und einem hypophysären Cushing Syndrom zu differenzieren?

- 2.3. Wie ist das kurzfristige und langfristige Outcome nach bilateraler Adrenalektomie (BADX) bei Patienten mit ACTH-abhängigem und ACTH-unabhängigem Cushing Syndrom? Untersuchung der Mortalität, Morbidität und der Lebensqualität nach BADX am Kollektiv des deutschen Cushing Registers und durch eine systematische Literaturanalyse.
- 2.4. Wie wirkt sich eine Schwangerschaft auf die Prognose von Patientinnen mit Nebennierenrindenkarzinom aus?

### **3. Zusammenfassung der eigenen Arbeiten:**

#### **3.1. Diagnostische Qualität der Bestimmung des freien Cortisols im 24 h Sammelurin:**

##### **Direkter Vergleich zwischen Immunoassay und LC-MS/MS:**

Folgende Publikation wurde hier zusammengefasst: Osswald A, Wang R, Beuschlein F, Hartmann MF, Wudy SA, Bidlingmaier M, Zopp S, Reincke M, **Ritzel K**. Performance of LC-MS/MS and immunoassay based 24-h urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019; 190:193-197.

Die Cortisolmessung im 24-h Sammelurin (UFC) ist ein etabliertes Screeningverfahren für ein CS und in der Zuverlässigkeit vergleichbar mit dem Dexamethason Hemmtest (DST) und der nächtlichen Speichelcortisol-Messung (LNSC). Die UFC kann mit unterschiedlichen laborchemischen Verfahren gemessen werden. Neben immunchemischen Methoden (z. B. Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA und Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay, ECLIA) wurden in den letzten Jahren auch verstärkt spektrometrische Verfahren wie die LC-MS/MS weiterentwickelt. Der Vorteil der automatisierten Immunoassays in der klinischen Diagnostik liegt in der breiten Verfügbarkeit, der kurzen Analysedauer und den verhältnismäßig geringen Kosten. Allerdings gelten die spektrometrischen Messungen als exakter, da aufgrund von Kreuzreaktionen bei den antikörper-basierten Verfahren häufig auch andere Urin-Metabolite des Cortisols, insbesondere die Tetrahydrometabolite, mitgemessen werden <sup>7</sup>. Eine kürzliche Untersuchung ergab sogar eine Überlegenheit der spektrometrisch gemessenen UFC gegenüber dem DST und der LNSC in der Primärdiagnose des CS <sup>20</sup>. Allerdings existieren wenige Untersuchungen, die die diagnostische Qualität immunchemischer und spektrometrischer Verfahren bei Patienten mit CS unterschiedlicher Genese direkt miteinander verglichen haben.



In der von uns veröffentlichten Arbeit haben wir UFC von 77 Patienten mit nachgewiesenem CS (MC n= 44, ECS n=5, ACS n = 28) und 96 Kontrollpersonen, bei denen im Verlauf ein CS ausgeschlossen wurde, mit zwei unterschiedlichen automatisierten Chemiluminiszenz-Immunoassays (ADVIA und LIAISON) und in denselben Proben mit LC-MS/MS untersucht. Die UFC bei Patienten mit CS waren in den immunchemischen Messungen deutlich höher als in der LC-MS/MS Bestimmung (913 +/- 235 µg/24 h (ADVIA) vs. 303 +/- 155 µg/24 h (LC–MS/MS) und 898 +/-216 (LIAISON) vs. 399 +/- 196 µg/24 h (LC–MS/MS)). Auch bei den gesunden Kontrollpersonen lagen die UFC in den Immunoassays deutlich höher als bei der LC–MS/MS Messung (223 +/- 10 (ADVIA) vs. 23 +/- 2 µg/24 h und 105 +/- 6 (LIAISON) vs. 27 +/- 4 µg/24h). Dieses Phänomen erklärt sich durch die Kreuzreaktivität von immunchemischen Methoden mit Vorläufer- und Abbauprodukten des Cortisols<sup>7</sup>. Im direkten Methodenvergleich zeigte die Passing-Bablok Regression eine gute Korrelation zwischen den Immunoassays und der LC-MS/MS ( $r=0.96$ ;  $F = -28,87+0,2395x$  ug/24 h und  $r=0.99$ ;  $F = -31,33+0,438x$  ug/24 h, für ADVIA und LIAISON) für Patienten mit CS und Kontrollen ( $r=0.83$ ;  $F = -4,795+0,1328x$  ug/24 h und  $r=0.74$ ;  $F = -0,8522+0,2641x$  ug/ 24 h für ADVIA und LIAISON).

Wie in Tabelle 1 und Abbildung 1 gezeigt, ergaben die ROC Analysen den höchsten Wert der Fläche unter der ROC Kurve ( $AUC_{ROC}$ ) für den LIAISON Immunoassay (0,89), gefolgt von der LC–MS/MS (0,82) und dem ADVIA Assay (0.80). Der Cut-Off Wert, der die beste Diskrimination zwischen Patienten mit CS und Gesunden erlaubte, lag bei 234 µg/24 h mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 100% (LIAISON), bei 51 µg/24 h mit einer Sensitivität von 66% und einer Spezifität von 93% (LC–MS/MS) und bei 330 µg/24 h mit einer Sensitivität von 65% und einer Spezifität von 88% (ADVIA). Ein wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung war, dass in unserer Kohorte die diagnostische Qualität der Immunoassays vergleichbar mit der komplexeren LC-MS/MS war. Die höheren UFC Konzentrationen der

Immunoassays durch die Kreuzreaktivität mit Cortisolmetaboliten scheint also die gesteigerte Glucocorticoid-Produktion bei allen Entitäten des CS gut abzubilden und bestätigt eine Untersuchung von 2016 mit deutlich kleinerer Patientenzahl, in der die spezifische Cortisolmessung mit LC-MS/MS für die Primärdiagnose eines CS keinen Vorteil brachte <sup>21</sup>.

Ein interessanter Aspekt in unserer Untersuchung war, dass die diagnostische Aussagekraft der LC-MS/MS geringer war, als in vorausgehenden Studien <sup>20,22</sup>. Diese Diskrepanz erklärt sich möglicherweise durch die Unterschiede der Kontrollgruppen. Eine besondere Stärke unserer Untersuchung war, dass unserer Kontrollgruppe aus Patienten bestand, bei denen aufgrund von Symptomen und Komorbiditäten (Übergewicht, Hypertonie oder Diabetes) ein CS vermutet wurde. Diese Patientengruppen haben bekannterweise höhere UFC Werte als gesunde Kontrollen, was möglicherweise zu einer stärkeren Überschneidung der mit LC-MS/MS gemessenen UFC-Werte geführt hat <sup>23</sup>.

<b>Assay</b>	<b>ADVIA</b>	<b>LIAISON</b>	<b>LC-MS/MS</b>
<b>Cutoff (ug/24 h)</b>	330	234	51
<b>AUC<sub>ROC</sub> (SEM)</b>	0.80 (0.04)	0.89 (0.05)	0.82 (0.03)
<b>Sensitivität</b>	65	75	66
<b>Spezifität</b>	88	100	93
<b>LR+</b>	5.3	13.5	11
<b>YI</b>	0.5	0.75	0.6

Tabelle 1: ROC Kurven Charakteristika der UFC gemessen mit dem ADVIA und LIAISON Immunoassay und LC-MS/MS. ROC: Receiver operating characteristic, AUC: Area under the curve, +LR: Positive likelihood ratio, YI: Youden's index<sup>8</sup>.

Trotz der methoden-bedingten höheren intrinsischen Spezifität der LC-MS/MS gegenüber den immunochemischen Verfahren ergab unsere Analyse, dass beide Methoden gleichwertig zur Diagnosestellung des CS geeignet sind. In zukünftigen Studien unserer Gruppe soll untersucht werden, ob die Vermeidung der Mitbestimmung von Cortisol-Metaboliten in speziellen Situationen von Vorteil ist, z.B. beim Monitoring der therapeutischen Effekte von Metyrapon. Metyrapon ist ein adrenostatisches Medikament, dass die adrenale 11- $\beta$ -Hydroxylase hemmt. Durch eine Vermeidung der Kreuzreaktionen mit 11-Desoxycortisol-Metaboliten im Urin durch spezifischere Analyseverfahren können möglicherweise das Monitoring und die Dosisfindung verbessert werden.

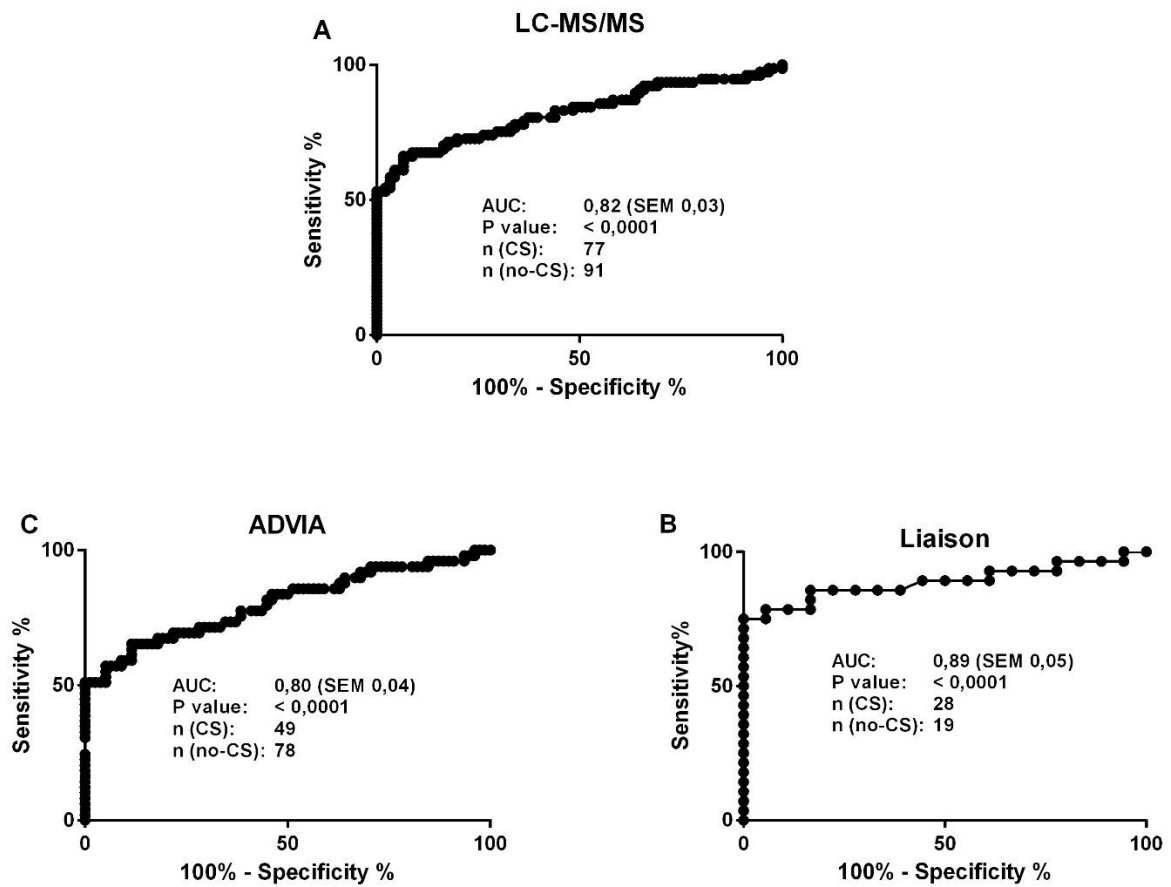


Abbildung 1: ROC Kurven für UFC gemessen mit LC-MS/MS (A) und 2 unterschiedlichen Immunoassays: LIAISON cortisol immunoassay (B), ADVIA Immunoassay (C). ROC: Receiver operating characteristic, AUC: Area under the curve <sup>8</sup>.

### 3.2. Bedeutung des CRH-Tests für die Differentialdiagnose des ACTH-abhängigen Cushing

#### Syndroms:

Folgende Publikation wurde hier zusammengefasst: **Ritzel K**, Beuschlein F, Berr C, Osswald A, Reisch N, Bidlingmaier M, Schneider H, Honegger J, Geyer LL, Schopohl J, Reincke M. ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test. Eur J Endocrinol. 2015;173(2):197-204.

Anhand der bildgebenden Diagnostik ist es oft nicht möglich, ein hypophysäres CS von einem ektope CS zu unterscheiden. Seit der Sequenzierung von Corticotropin-releasing Hormon (CRH) vor mehreren Jahrzehnten wird der CRH-Test zur Differentialdiagnose des ACTH-abhängigen CS benutzt <sup>1</sup>. Trotz des Einsatzes in vielen Zentren, existieren keine einheitlichen Test-Protokolle und keine klaren diagnostischen Kriterien, wie es sie zum Beispiel für den oralen Glukose-Toleranztest gibt. Aus diesem Grund haben wir in einer der größten bisher untersuchten Kohorten die ACTH und Cortisol-Anstiege nach Gabe von humanem CRH untersucht, um optimale Kriterien für die Differenzierung zwischen hypophysärem und ektope ACTH-abhängigem CS zu identifizieren. Außerdem haben wir analysiert, ob die zusätzliche Berücksichtigung des hochdosierten Dexamethason-Hemmtestes (8mg, HDDS) die diagnostische Trennschärfe erhöht.

Insgesamt wurden die Daten von 96 CRH-Tests, die in unserem Institut durchgeführt wurden, analysiert und die diagnostische Qualität der Testparameter (Cortisol und ACTH) durch eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analyse beurteilt. Die Bestätigung der Diagnose eines Morbus Cushing (MC) erfolgte durch den Nachweis einer biochemischen Remission, der entsprechenden Histopathologie und/oder temporärer Nebennierenrindeninsuffizienz nach transssphenoidaler Operation (TSS). Eine ektope ACTH-

Produktion (ECS) wurde ebenfalls durch die entsprechende Histopathologie oder Heilung nach Operation bestätigt. Bei 81% der Patienten (n=78) wurde ein MC und bei 19% ein ECS diagnostiziert (n=18, 14 pulmonale Karzinoide, 3 kleinzellige Bronchialkarzinome, 1 ACTH-produzierendes Paragangliom).

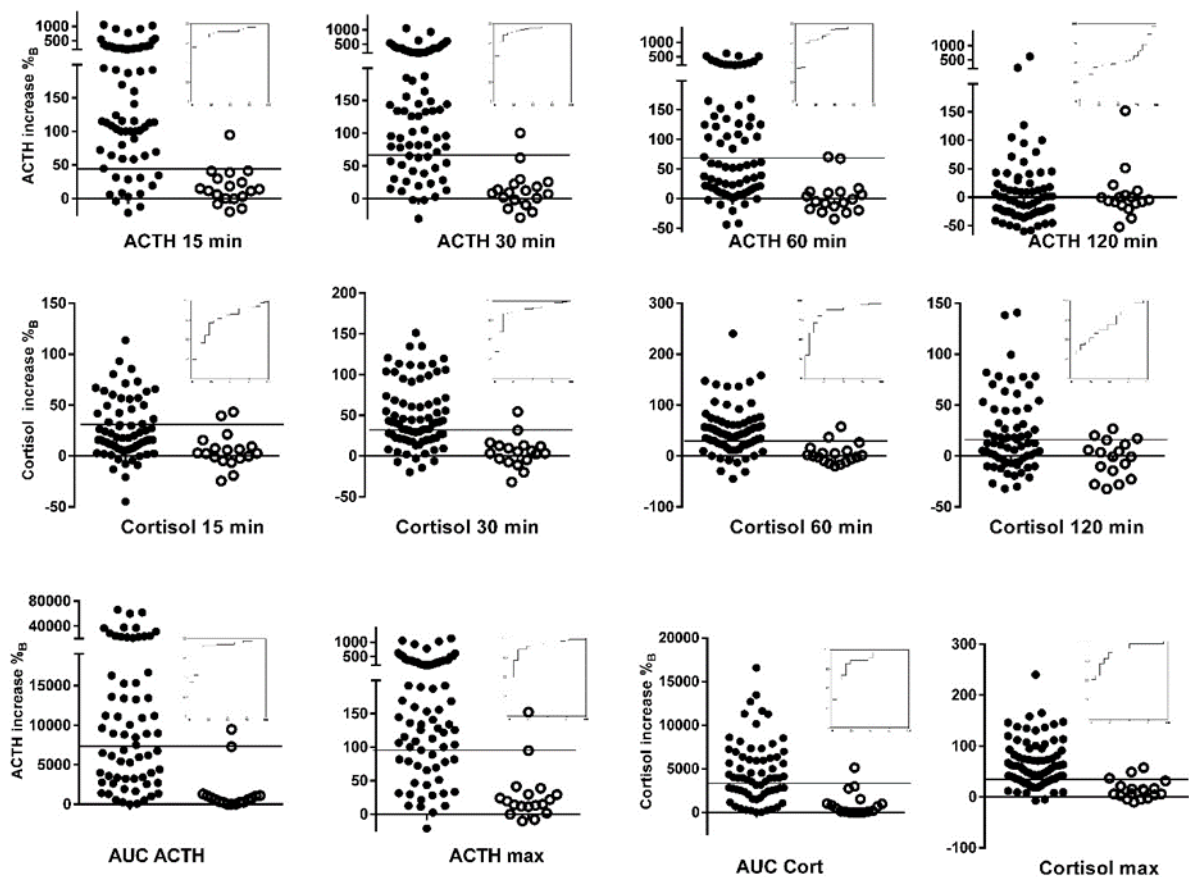
Die Auswertung der durchgeführten CRH-Stimulationen ergab eine beträchtliche Überschneidung der Cortisol- und ACTH-Anstiege nach CRH-Injektion bei Patienten mit MC und ECS (Abbildung 2). Die ROC-Analyse zeigte, dass ein ACTH-Anstieg von  $> 43\%$  über den Basalwert ( $\%_B$ ) 15 Minuten nach CRH-Injektion mit einem positiven Vorhersagewert von 98% der stärkste Prädiktor eines hypophysären CS war <sup>10</sup>. ACTH-Anstiege zu späteren Zeitpunkten, maximale ACTH-Werte, die Kombination von Cortisol und ACTH und die Fläche unter der ACTH-Kurve hatten eine niedrigere Sensitivität und Spezifität. Im Vergleich zum flachen ACTH-Verlauf bei Patienten mit ECS scheint der amplitudenhafte Anstieg des ACTH kurz nach der CRH-Injektion die beste Möglichkeit zu sein, biochemisch ein hypophysäres von einem ektopen CS zu unterscheiden. Die höhere Spezifität eines kurzen CRH-Tests lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass es während eines längeren Testzeitraums auch bei Patienten mit ECS zu spontanen ACTH-Bursts kommen kann <sup>24</sup>, die mit CRH-stimulierten Anstiegen der ACTH-Sekretion verwechselt werden können. Die kurze ACTH-Amplitude in unserer Untersuchung beruht auf der besonderen Kinetik des humanen CRH, das aufgrund einer schnellen metabolischen Elimination im Vergleich zu ovinem CRH einen kürzeren ACTH-Anstieg hervorruft <sup>25</sup>. So lassen sich Unterschiede zu älteren Arbeiten erklären, die spätere Zeitpunkte favorisieren <sup>26,27</sup>.

Für Cortisol alleine ergab ein Anstieg von  $> 32\%$  über den Basalwert die besten ROC Charakteristika. Allerdings lag die Sensitivität für die richtige Diagnose eines MC anhand dieses Kriteriums bei unter 60%, was es für die klinische Praxis unbrauchbar macht. Zusätzlich

analysierten wir Testparameter, die in vorausgegangenen Veröffentlichungen untersucht wurden und z.T. auch in der klinischen Praxis empfohlen werden. Wenn ein moderater Cortisol-Anstieg von 20%<sub>B</sub> nach CRH-Injektion als Kriterium zur Diagnose eines MC angewendet wurde, wurde bei über einem Viertel der Patienten eine falsche Diagnose gestellt (26% der Patienten mit MC falsch negativ und 11% der Patienten mit ECS falsch positiv). Ein ebenfalls etabliertes Kriterium zur Diagnose eines MC ist ein mittlerer Cortisol-Anstieg 15 und 30 Minuten nach CRH von > 14% <sup>28</sup>. In unserer Kohorte lag die Sensitivität dieses Kriteriums bei 73% und die Spezifität bei 78% und war damit deutlich weniger geeignet, einen MC zu diagnostizieren als der frühe ACTH-Anstieg. Ein wesentlicher Unterschied unserer Untersuchung zur Studie von Newell-Price ist, dass in der Untersuchung von Newell-Price der Cut-Off so gewählt wurde, dass die Spezifität 100 % betrug, während wir den Cut-Off anhand der positiven Likelihood-Quotienten bestimmt haben <sup>28</sup>. Dieser Quotient gibt an, wie viel Mal wahrscheinlicher ein positives Testergebnis bei MC im Vergleich zum ECS auftritt <sup>29</sup>. Eine diagnostische Spezifität von 100% ist unserer Meinung nach mit dem CRH-Test nicht erreichbar, da ein kleiner Anteil von Patienten mit ECS, besonders Patienten mit einem Karzinoid, reproduzierbare ACTH- und Cortisol-Anstiege nach CRH zeigen und eine festgelegte Spezifität von 100% zu einer deutlichen Abnahme der Testsensitivität führt <sup>30,31</sup>. Da die Prätestwahrscheinlichkeit des MC im Vergleich zum ECS etwa 4-mal höher ist, bedeutet eine niedrigere Sensitivität einen nicht akzeptablen Anstieg von falsch negativen Resultaten.

Bei insgesamt 74 Patienten wurden sowohl der CRH-Test als auch ein 8 mg Dexamethason-Hemmtest (HDDS) durchgeführt. Die ROC Analyse des HDDS zeigte bei einer Cortisol-Suppression  $\geq 71\%$  des Basalwertes die beste Diskrimination zwischen MC und ECS (Sensitivität 64%, Spezifität 93%).

Der allgemein empfohlene Cortisol-Abfall von 50% erreichte bei einer Sensitivität von 86% nur eine Spezifität von 71%, das heißt, fast 1/3 der Fälle von ECS wurden nicht richtig diagnostiziert. Insgesamt ergaben die Analysen für den CRH-Test eine bessere diagnostische Trennscharfe zur Differenzierung zwischen MC und ECS. Die kombinierte Anwendung der Kriterien eines ACTH-Anstieges  $> 43\%_{\text{B}}$  15 Minuten nach Injektion von CRH und eines positiven HDDS (Cortisol Suppression  $> 50\%_{\text{B}}$ ) erhöhte den positiven Vorhersagewert in unserer Kohorte auf 100%. Nur bei einem Patienten mit MC waren beide Tests negativ (Abbildung 3).



**Abbildung 2:** Darstellung der individuellen ACTH- und Cortisol-Werte sowie der AUC der ACTH- und Cortisol-Verläufe und der maximalen ACTH- und Cortisol-Anstiege nach Injektion von 100 µg humanem CRH (geschlossenen Kreise: MC, n =78, offene Kreise ECS, n= 18). Eingefügte Graphik stellt die entsprechende ROC Kurve dar <sup>10</sup>.



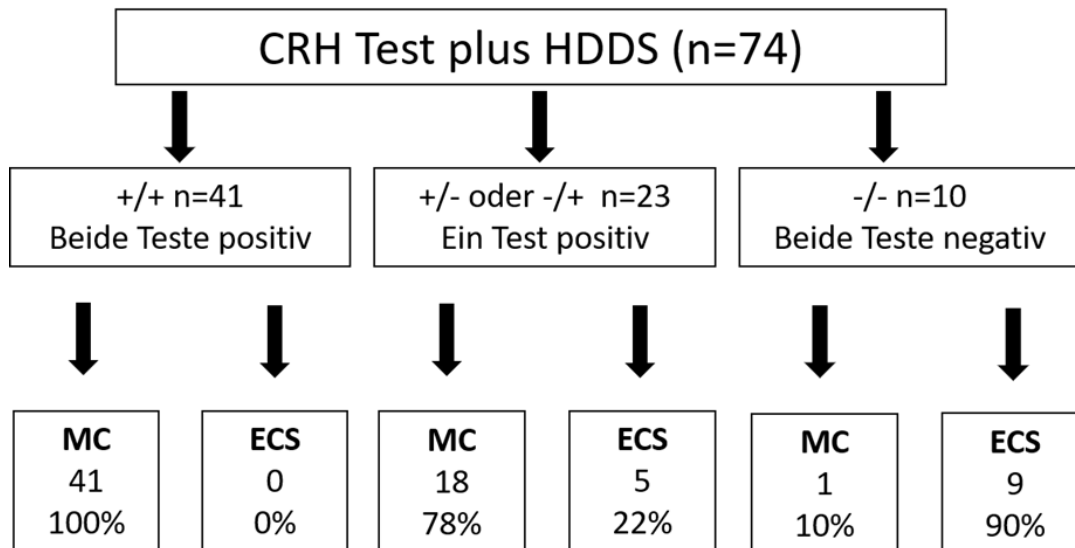


Abbildung 3: Kombinierte Test Antwort auf den CRH-Test (ACTH-Anstieg > 43%<sub>B</sub> 15 Minuten nach Injektion von 100 µg humanem CRH) und hochdosierten Dexamethason Suppressionstest (HDDS, Cortisol Suppression > 50% nach 8 mg Dexamethason) bei Patienten mit Morbus Cushing (MC) und ektopem Cushing Syndrom (ECS) <sup>10</sup>.

Die wichtigste Erkenntnis der vorliegenden Arbeit waren, dass 1. der ACTH-Anstieg 15 Minuten nach CRH-Injektion den besten diagnostischen Vorhersagewert für MC hat und 2. ein ECS ausgeschlossen werden konnte, wenn sowohl der CRH-Test als auch der HDDS negativ waren. Wenn diese Ergebnisse in weiteren, prospektiven Studien bestätigt werden, könnte eine einzelne Blutentnahme nach CRH-Injektion den bisher zeit- und kosten-aufwendigen CRH-Test über 120 Minuten ersetzen.

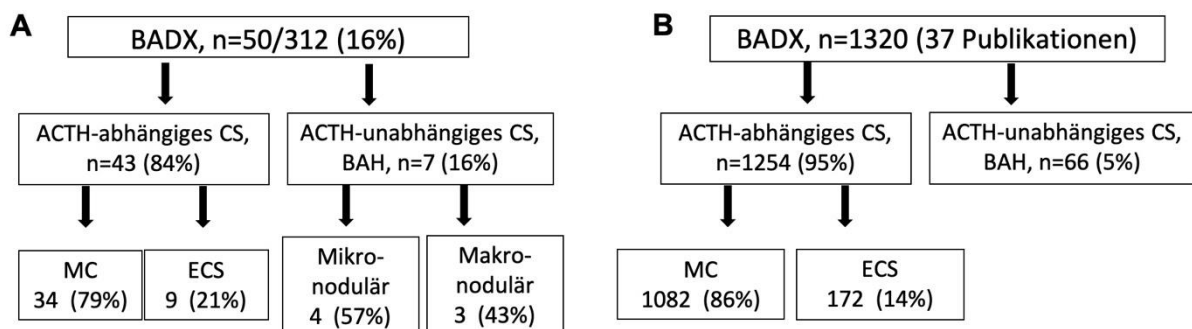
### 3.3. Morbidität, Mortalität und Langzeitergebnisse nach bilateraler Adrenalektomie von Patienten mit CS:

Folgende Publikationen wurde hier zusammengefasst: **Ritzel K**, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M. Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3939-3948.

Osswald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, **Ritzel K**, Mickisch A, Knerr F, Stanojevic M, Hallfeldt K, Schopohl J, Kuhn KA, Stalla G, Beuschlein F, Reincke M. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):209-215.

Die bilaterale Adrenalektomie (BADX) wird zur Behandlung des okkulten oder refraktären ACTH-abhängigen CS <sup>32</sup> und des seltenen bilateralen adrenalen Hypercortisolismus (BAH) <sup>17</sup> eingesetzt. Ein großer Vorteil der BADX ist die unmittelbare Therapie des Hypercortisolismus mit der Entfernung der Nebennieren. Andererseits ergibt sich aus dem Verlust der körpereigenen glukokortikoid- und mineralokortikoid Sekretion die Notwendigkeit einer lebenslangen Substitutionsbehandlung mit dem Risiko lebensbedrohlicher Nebennierenkrisen. Bei Patienten mit MC kann es durch den Wegfall der Feedback-Inhibition zu einem Progress des Hypophysentumors (Nelson Syndrom) kommen. Obwohl die BADX seit Jahrzehnten zur Behandlung des CS angewendet wird, wurden bislang nur kleinere retrospektive Serien oder Fallbeschreibungen veröffentlicht. Unser Ziel war es, die operative und langfristige Morbidität und Mortalität sowohl an einer eigenen Kohorte aus dem deutschen Cushing Register als auch durch eine systematische Analyse publizierter Daten zu untersuchen. In der von uns untersuchten Kohorte aus 2 Münchner Zentren (LMU und Max-Planck Institut) wurde bei 50 von 312 Patienten (16%) mit endogenem CS unterschiedlicher Ätiologie eine BADX durchgeführt (Abbildung 5 A). Damit untersuchten wir eine der größten

Kohorten nach BADX mit dem längsten Follow-up (Median 10 Jahre, 0,5-50 Jahre). In der systematischen Literaturanalyse erfüllten 37 retrospektive Studien mit 1320 Fällen von endogenem CS und BADX die Suchkriterien (Abbildung 5 B). Im Vergleich zur der von uns untersuchten Kohorte war der Anteil an Patienten mit bilateralem adrenalem CS deutlich niedriger <sup>13</sup>.



**Abbildung 5:**

A: Ätiologie des CS bei Patienten mit BADX aus der Münchener Kohorte<sup>17</sup>. B: Ätiologie des CS bei Patienten mit BADX aus 37 publizierten Studien zwischen 1981 und 2012 <sup>13</sup>.

Die peri-operative Mortalität (30-Tages Mortalität) lag in der eigenen Kohorte bei 4% (2 Patienten), die mediane Mortalität in den bisher veröffentlichten Studien bei 3% (0-15%). Operations-bezogene Todesursachen waren hauptsächlich kardio-vaskuläre Ereignisse, Blutungen und Infektionen. Die Morbidität und Mortalität offener und laparoskopischer Eingriffe war vergleichbar. Allerdings waren die Krankenhausaufenthalte bei den laparoskopischen Verfahren kürzer und der Blutverlust geringer <sup>13</sup>.

Ein Vorteil der BADX ist die unmittelbare Behandlung des CS durch die Entfernung der Nebennieren mit einer sehr hohen Remissionsrate. Obwohl in einzelnen Studien messbare Cortisolspiegel durch Nebennierenreste oder ektopes adrenales Gewebe detektiert wurden,

trat in den gepoolten Daten der Literaturanalyse nur bei 3 von 236 Patienten (<2%) nach BADX ein klinisch signifikanter Hypercortisolismus auf<sup>13</sup>. Mit der Normalisierung der Cortisolspiegel bildeten sich auch die meisten Cushing-assoziierten Komorbiditäten zurück. Sowohl in der untersuchten Kohorte als auch in der Literaturanalyse kam es bei > ¾ der Patienten nach BADX zu einer Besserung des Bluthochdrucks und der Diabeteseinstellung, zu einer Gewichtsabnahme und einem Rückgang der Cushing-Stigmata (Abbildung 6)<sup>33-39</sup>.

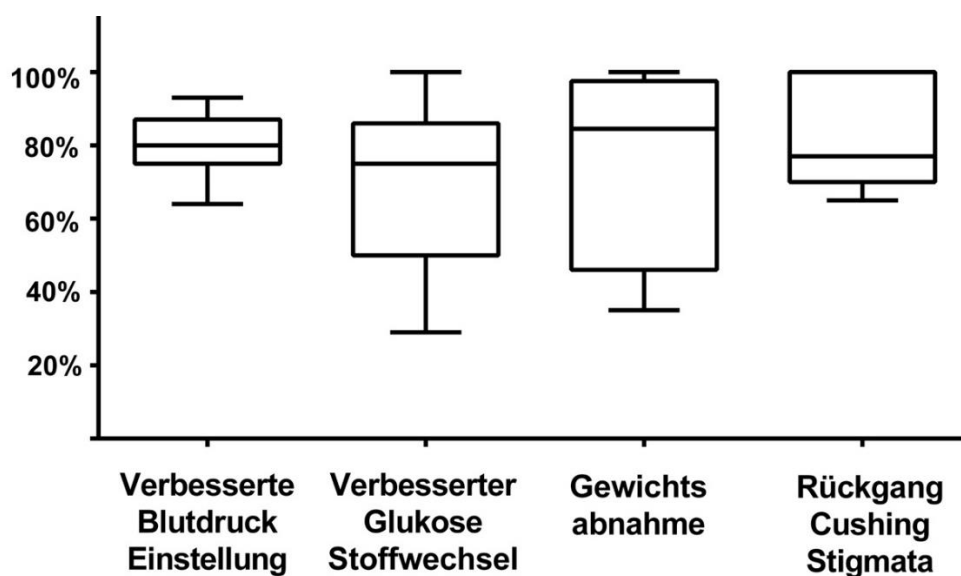


Abbildung 6: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Cushing-assoziierten Komorbiditäten nach BADX (7 Studien, 195 Patienten, 1981-2012)<sup>13</sup>.

Trotz biochemischer Remission und Verbesserung v.a. der metabolischen Folgen des Hypercortisolismus, war die gesundheitsbezogene Lebensqualität vieler Patienten jedoch langfristig reduziert. Bei fast 1/3 der Patienten persistierte nach der BADX ein Müdigkeitssyndrom und die Arbeitsfähigkeit blieb dauerhaft eingeschränkt<sup>34,40-43</sup>. Longitudinal verbesserte sich die Lebensqualität nach der BADX in den erfragten Domänen des Short Form Gesundheitsfragebogens (SF 36)<sup>17</sup>. In der direkten Gegenüberstellung mit

alters- und geschlechtsspezifischen Vergleichsgruppen war die gesundheitsbezogene Lebensqualität in fast allen Aspekten der körperlichen und psychischen Gesundheit deutlich schlechter <sup>17</sup>. Eine wichtige Frage ist an dieser Stelle, ob Einschränkungen der Lebensqualität durch das CS und seine Komorbiditäten oder durch die Folgen des Eingriffs (Nebenniereninsuffizienz) bedingt sind. Die Tatsache, dass auch Patienten mit MC nach erfolgreicher transssphenoidaler Hypophysen-Operation (TSS) im langfristigen Follow-up trotz biochemischer Remission deutliche Einschränkungen der Lebensqualität zeigen, spricht für einen Folgeeffekt des CS <sup>44-46</sup>. Die Ursachen dieser Beobachtung sind noch nicht ausreichend erforscht. Diskutiert wird eine irreversible Schädigung neurologischer Strukturen durch hohe Cortisolspiegel <sup>47</sup>. In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung konnten wir belegen, dass die Dauer des Cortisol-Exzesses positiv mit langfristigen psychischen Komorbiditäten und einer reduzierten Lebensqualität korreliert <sup>48</sup>.

Eine unmittelbare Folge der BADX ist die Nebennierenrindeninsuffizienz. Sowohl in unserer Kohorte, als auch in der Literaturanalyse wurden potentiell lebensbedrohliche Nebennierenkrisen dokumentiert (4/100 Patientenjahre und im Median 9/100 Patientenjahre). Die Zahlen der Literaturanalyse bestätigen das Ergebnis einer Untersuchung von Hahner et al., die ein Risiko von 8,3 Nebennierenkrisen/100 Patientenjahre bei 423 über 2 Jahre prospektiv untersuchten Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie und ein Risiko von 0,5 Nebennierenkrisen-assoziierten Todesfällen/100 Patientenjahre berichteten <sup>49</sup>. Die Inzidenz einer Tumorprogression des Hypophysentumors (Nelson Syndrome) nach BADX bei Patienten mit MC lag in der eigenen Kohorte bei 24%. In der Literaturanalyse zeigte die Inzidenz ausgeprägte Schwankungen (Median 21%, 0-47%), was auf die unterschiedlichen Definitionen des Nelson Syndroms in den einzelnen Studien zurückzuführen war <sup>13</sup>. Wenn die Grundlage für die Diagnose eines Nelson

Syndroms eine Tumorprogression des Hypophysentumors in seriellen MRT Untersuchungen war, lag die Inzidenz bei 40%. Das mediane Intervall zwischen BADX und Diagnose der hypophysären Tumorprogression lag bei 3 Jahren (0,2-8 Jahren) <sup>50-53</sup> mit einer medianen Wachstumsrate der Tumore von 3 mm/Jahr (0,5-21 mm) <sup>53</sup>. Auf der Basis dieser Daten empfehlen wir innerhalb der ersten 3 Jahre nach BADX jährliche MRT Kontrollen der Sella-Region.

Ein wichtiger Aspekt zur Beurteilung des Behandlungserfolges ist die Langzeitmortalität. In unserer Kohorte lag die Langzeitmortalität bei 14% (Abbildung 7). Die geringste Mortalität ergab sich für Patienten mit MC (2.5% nach 10 Jahren, 6% nach 25 Jahren), die höchste Mortalität bei Patienten mit ECS (44% nach 10 Jahren).

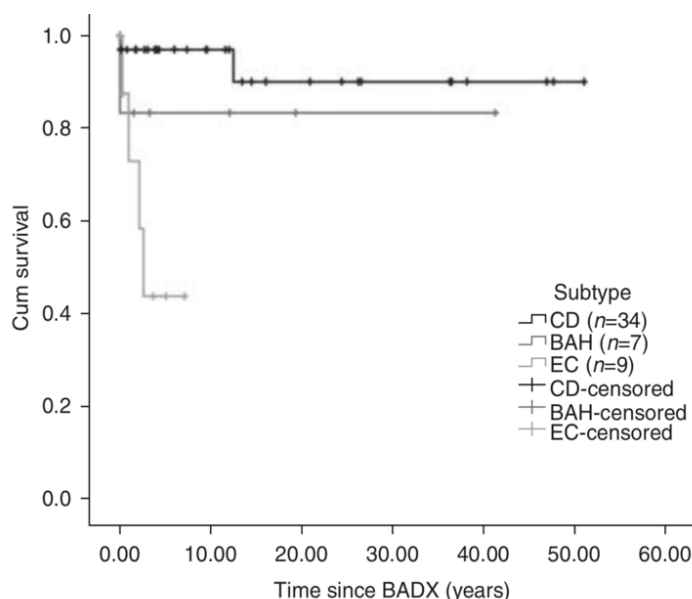


Abbildung 7: Überleben von Patienten mit MD, ECS und BAH in der Münchner Kohorte des deutschen Cushing Registers (Kaplan–Meier-Methode). MD: Morbus Cushing, BAH: bilateraler adrenaler Hypercortisolismus, ECS, ektopes Cushing Syndrom<sup>17</sup>.

Die Gesamtmortalität in der systematischen Literaturanalyse betrug 17% (Median, 0-88%, 690 Patienten in 23 Studien) bei einem medianen Follow-up von 3,4 Jahren. Auch hier war die Mortalität bei Patienten mit ECS durch Progression einer zugrundeliegenden Tumorerkrankung besonders hoch (39%, 15-85%, medianer Follow-up von 3 Jahren). Bei

Patienten mit MC lag die Rate bei 9% (0-45%, medianer Follow-up von 4 Jahren), hier dominierten kardiovaskuläre Todesfälle. Bei Patienten mit BAH lag die Mortalität bei 0% (0-10%, medianer Follow-up von 4 Jahren). Bei Patienten mit BAH war das Intervall zwischen Diagnosestellung und Durchführung der BADX und damit auch die Krankheitsdauer vor BADX am kürzesten. Die Hälfte aller Todesfälle ereignete sich in den ersten 12 Monaten nach BADX. Das mediane Alter zum Sterbezeitpunkt der Patienten lag bei Patienten mit ECS bei 53 Jahren (32-66 Jahre) und bei Patienten mit MC bei 62 Jahren (22-73 Jahre) <sup>13</sup>. Die Interpretation der Mortalitätsdaten aus der systematischen Literaturanalyse war durch die starke Heterogenität der Studien in Bezug auf die Charakteristika und Vorbehandlung der Patienten und die Dauer des Follow-up eingeschränkt. Außerdem fehlte der direkte Vergleich mit Populationsdaten und alternativen Therapieformen (TSS, Bestrahlung, medikamentöse Therapie). Die populationsbezogene Mortalität wurde in einer Reihe von Studien für Patienten mit MC nach TSS untersucht. Die meisten Untersuchungen fanden ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (1,7- 4,8) im Vergleich zu alters- und geschlechts-spezifischen Kontrollgruppen. Die niedrigsten Mortalitätsraten gab es bei Patienten mit MC bei dauerhafter Remission nach der ersten TSS <sup>2,54,55</sup>. Auch hier wird ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Steroidexposition und dem Risiko für Folgeerkrankungen postuliert und es zeigt sich erneut die elementare Bedeutung einer frühen Diagnose und adäquaten Behandlung, um das klinische Outcome von Patienten mit CS zu verbessern.

Die medikamentöse Therapie des CS mit adrenostatischen Substanzen wie Metyrapon und Ketoconazol oder dem Somatostatin-Analogon Pasireotide hat sich in der letzten Dekade weiterentwickelt und es gibt inzwischen Daten über eine längerfristige Effektivität und Sicherheit einer medikamentösen Behandlung. Während eine Behandlung mit Pasireotide bei etwa einem Viertel der behandelten Patienten mit MC zu einem Erreichen des Studienzieles

führte (UFC unterhalb des oberen Normwertes) <sup>56</sup>, zeigte eine adrenostatische Behandlung mit Metyrapon bei 55% der Patienten mit CS einen Behandlungserfolg (mittlerer Tages-Cortisol Spiegel < 12 ug/dl). Über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 18 Monaten konnte bei 29/38 Patienten (77%) eine langfristige Kontrolle des Hypercortisolismus erreicht werden <sup>57</sup>. Ähnliche Behandlungserfolge zeigten sich für Ketoconazol. In einer Multicenterstudie mit 200 Teilnehmern wurde bei fast 50% der Patienten eine Normalisierung der UFC erreicht. Bei 14% der Patienten trat ein milder, bei 33% der Patienten ein ausgeprägter Anstieg der Transaminasen (> 5-fache des Normwertes) auf <sup>58</sup>. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass eine langfristige medikamentöse Therapie eine Alternative zur BADX darstellt, obgleich die Wahrscheinlichkeit einer biochemischen Remission bei der BADX höher ist. Eine vergleichende Untersuchung des klinischen Outcomes und der unerwünschten Effekte der medikamentösen Therapie versus der BADX könnte wichtige Informationen zu dieser Frage liefern.

Zusammenfassend ergaben unsere beiden Untersuchungen, dass die BADX eine relativ risikoarme und gleichzeitig hocheffektive Behandlung ist (98 % biochemische Remission, Besserung der Cushing-assoziierten Komorbiditäten). Die Vor- und Nachteile der BADX (Nebennierenkrisen, hypophysäre Tumorprogression) sind bei der Therapieentscheidung gegeneinander abzuwägen. Unsere Analysen unterstützen den frühen Einsatz der BADX bei ausgewählten Patienten mit refraktärem oder okkultem ACTH-abhängigen CS und Kontraindikationen einer medikamentösen Therapie (Nebenwirkungen, Schwangerschaft). In Anbetracht der Fortschritte der medikamentösen Therapie des CS und der Entwicklung von neuen Glukokortikoid-Rezeptor-Antagonisten <sup>59,60</sup> ist es wichtig, in zukünftigen Studien die Vor- und Nachteile der medikamentösen und operativen Behandlung vergleichend zu analysieren.



### 3.4. Der Einfluss einer Schwangerschaft auf die Prognose von Patientinnen mit Nebennierenrindenkarzinom:

Folgende Publikation wurde hier zusammengefasst: **de Corbiere\* P, Ritzel K\***, Cazabat L, Ropers J, Schott M, Libe R, Koschker AC, Leboulleux S, Deutschbein T, Do Cao C, Hahner S, Drui D, Miehle K, Caron P, Waldmann J, Chabre O, Quinkler M, Touraine P, Villares Frago MC, Bertherat J, Bertagna X, Fassnacht M, Raffin-Sanson ML. Pregnancy in Women Previously Treated for an Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(12):4604-4611.

Nebennierenrindenkarzinome (adrenocortical carcinoma, ACC) sind seltene Malignome, die häufig bei Frauen im reproduktiven Alter auftreten <sup>61</sup>. Auch wenn die Prognose eher ungünstig ist, gibt es Frauen mit Kinderwunsch nach der Behandlung eines ACC oder Fälle, bei denen ein ACC in der Schwangerschaft diagnostiziert wird. In dieser Situation stellt sich die Frage nach dem Einfluss der Schwangerschaft auf die Prognose der Erkrankung.

Bei in der Schwangerschaft diagnostiziertem CS findet sich in ca. 70% der Fälle und damit überproportional häufig ein Nebennierenrindentumor als Ursache <sup>62,63</sup>. Gleichzeitig ergaben *invitro* Studien, dass auf adrenalen Tumorzellen Progesteron- und Estradiol-Rezeptoren exprimiert werden und die adrenocorticale Zell-Linie H295R Estradiol-abhängig proliferiert <sup>64</sup>. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Patientinnen mit in der Schwangerschaft oder postpartal diagnostiziertem ACC eine deutlich schlechtere Prognose haben als nichtschwangere Frauen <sup>18</sup>. Auf der Basis dieser Informationen wurde eine Schwangerschaft bisher eher als ungünstig für den Krankheitsverlauf eingestuft, obgleich es keine konkreten klinischen Untersuchungen zu dieser Fragestellung gab.

Im Rahmen einer internationalen Multicenter Studie haben wir den Krankheits- und Schwangerschaftsverlauf von 17 Frauen mit einer Schwangerschaft nach der Diagnose eines ACC mit nach Alter und Tumorstadium gematchten Patientinnen verglichen<sup>19</sup>. Die Daten aller

Patientinnen wurden im European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) erfasst. Die Patientinnen mit einer Schwangerschaft waren im Mittel 28 ( $\pm$  5,9) Jahre alt, die Tumorgröße betrug 11 ( $\pm$  5,3) cm, das maximale Tumorstadium ENSAT 3 (ENSAT 1 bei 2/17, ENSAT 2 bei 13/17 und ENSAT 3 bei 2/17). Der Ki67-Index lag bei 10 Patientinnen unter 10% (< 5 bei 4/11, 5-10 bei 6/11) und bei 1 Patientin über 20%. Bei allen 17 Patientinnen wurde eine Adrenalectomie in kurativer Intention durchgeführt und in 12/17 Patienten wurde eine adjuvante Mitotanebehandlung (mediane Dauer 33 Monate) eingesetzt. Die 21 Schwangerschaften (13 Frauen mit 1 Schwangerschaft, 4 Frauen mit je 2 Schwangerschaften) traten 0,3-12 Jahre nach Diagnosestellung ein. In 2 Fällen wurde die Schwangerschaft beendet. Sechzehn Frauen wurden von 19 lebenden Säuglingen entbunden. Fetale Komplikationen waren selten, mütterliche Komplikationen traten in 8 Fällen auf und waren nicht lebensbedrohlich (Tabelle 2).

Patient	Delay Conception/1st Surgery (y)	Delivery	Delivery/Term (W)	Fetal Complications	Maternal Complications
P1-G1	2	VD	39.5	None	None
P1-G2	4.5	VD	37	None	None
P2	3	VD	40	None	None
P3	2	Cesar	38	None	Hypertension
P4	5	Cesar	40	None	None
P5-G1	4	TA <sup>a</sup>	8.5	—	—
P5-G2	5	VD	36	None	None
P6-G1	4.5	VD	41	None	Postpartum hemorrhage
P6-G2	7	VD	38.5	None	None
P7	0,6	VD	40	Small for age (2620 g)	Hydramnios
P8	0.3	VD	40	Aortic + PA stenosis <sup>c</sup>	None
P9	2	Cesar	42	None	None
P10	2	TA <sup>b</sup>	8	—	—
P11	1.5	VD	37	None	Premature delivery threat (33 w)
P12	6	VD	38	None	Relapse Graves' disease in PP
P13	8	VD	40.5	None	None
P14	5	VD	40	None	Gestational diabetes
P15-G1	4	VD	41	None	None
P15-G2	6	VD	40	None	Placental abruption
P16	12	Cesar	39	None	Graves' disease
P17	4	Cesar	40	None	None

Cesar, cesarean section; VD, vaginal delivery; TA, therapeutic abortion; PA, pulmonary artery; PP, postpartum.

<sup>a</sup> Conception under mitotane therapy.

<sup>b</sup> Concerns about tumoral evolution.

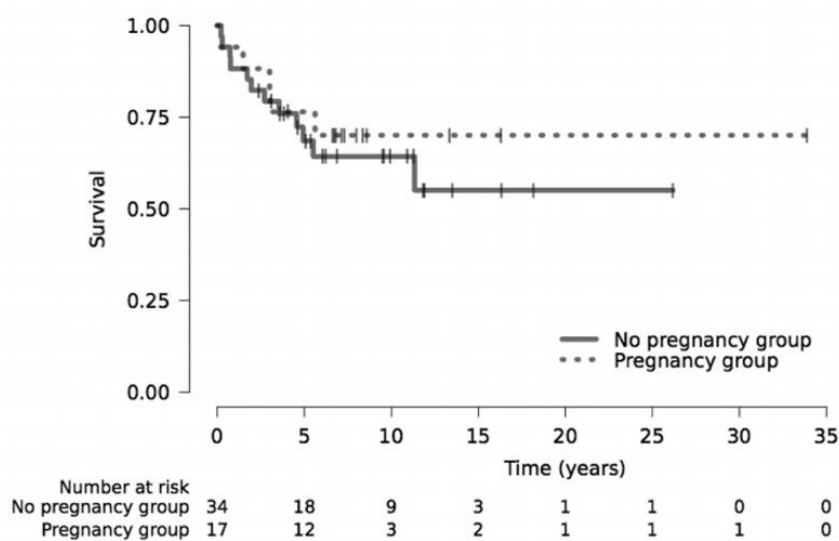
<sup>c</sup> Surgery at day 7, in good health at 7 yo.

**Tabelle 2:** Schwangerschaftsverlauf bei 17 Patientinnen mit Schwangerschaften nach der Behandlung eines Nebennierenrindenkarzinoms <sup>19</sup>.

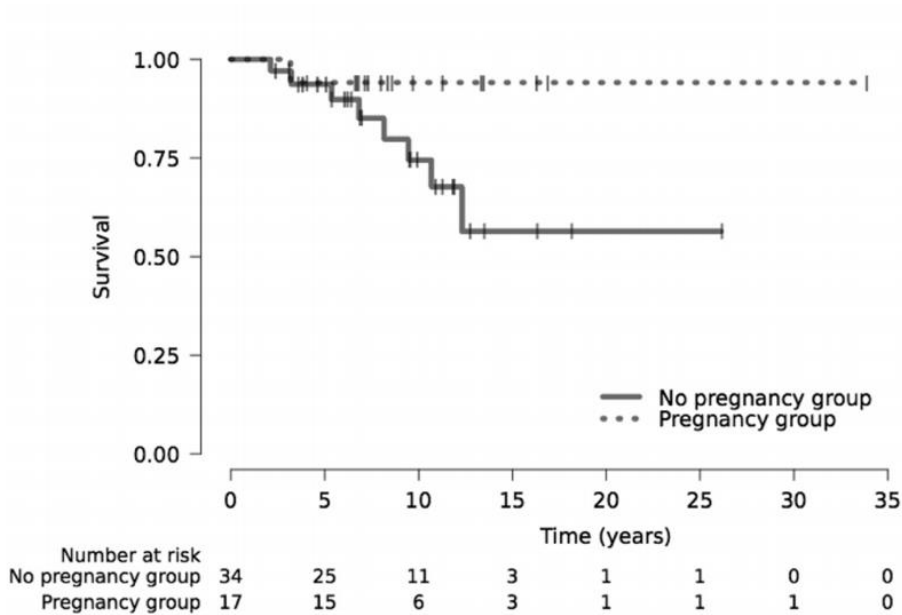
Für die Gruppe der Patientinnen mit einer Schwangerschaft ergab sich im Verlauf des Follow-ups von im Median 8 Jahren (3-33) eine sehr niedrige Mortalität mit nur einem Todesfall. Hier ist zu berücksichtigen, dass die Frauen zum Diagnosezeitpunkt ein eher günstiges Tumorstadium und einen eher niedrigen Ki67-Index aufwiesen. Bei fünf Patientinnen wurde eine Rückkehr des ACC diagnostiziert, bei 3 Patientinnen vor Eintritt der Schwangerschaft. Bei allen Patientinnen mit einem Rezidiv wurden entweder eine komplette Resektion der Metastasen, eine Lokaltherapie von Lebermetastasen, eine Strahlentherapie und/oder eine systemische Chemotherapie durchgeführt. Eine Patientin verstarb, bei den anderen Patientinnen bestand zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups eine vollständige Remission.

Zum Vergleich des Einflusses einer Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf des ACC wurden die Patientinnen mit Frauen verglichen, die ähnlicher Charakteristika (Alter, Diagnosezeitpunkt, Krankheitsstadium, Histologie und sekretorische Aktivität, bisherige Behandlung, progressionsfreies Überleben und Dauer des Follow-up) besaßen. Wie aus den Kaplan-Meier-Analysen (Abbildung 8 und 9) hervorgeht, war das Auftreten einer Schwangerschaft nicht mit einem kürzeren Überleben oder einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert. Sowohl das progressionsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben schien in der Gruppe mit ACC und Schwangerschaft günstiger zu sein. Dieses Phänomen ist auch bei Frauen mit Brustkrebs und einer Schwangerschaft nach Therapie der Krebserkrankung bekannt. Eine mögliche Erklärung ist, dass sich vornehmlich Frauen zu einer Schwangerschaft entscheiden, die bisher einen günstigeren Therapieverlauf hatten. Dieser Effekt wird auch als „healthy mother effect“ bezeichnet <sup>65</sup>. Wir haben versucht, diesen Selbstselektions-Bias durch die Wahl einer geeigneten Vergleichsgruppe mit vergleichbaren Charakteristika zu kompensieren. Allerdings gibt es bestimmte Faktoren, wie

den Familienstand und sozio-ökonomische Aspekte, die nicht berücksichtigt wurden. Eine theoretische Hypothese, die einen günstigen Effekt einer Schwangerschaft erklären könnte, kommt aus dem Bereich der Tumorimmunologie. Während einer Schwangerschaft erreichen fetale adrenale Zellen den mütterlichen Organismus und könnten als immunologische Stimulation gegen adrenale Tumorzellen wirken, deren Genexpressions-Muster dem der fetalen Zellen ähnelt <sup>66,67</sup>.



**Abbildung 8:** Progressionsfreies Überleben von 17 Frauen bei denen nach der Diagnose und Behandlung eines ACC eine Schwangerschaft eintrat <sup>19</sup>.



**Abbildung 9:** Überleben von 17 Frauen, bei denen nach der Diagnose und Behandlung eines ACC eine Schwangerschaft eintrat <sup>19</sup>.

Zusammenfassend ergab diese Analyse, dass eine Schwangerschaft nicht zu einer Verschlechterung des Überlebens und progressionsfreien Überlebens der Mutter führt. Weder die Tumorerkrankung noch die Vorbehandlung mit Mitotane wirkten sich ungünstig auf den Schwangerschaftsverlauf und die fetale Entwicklung aus. Somit lässt sich aus diesen Daten die für den klinischen Alltag wichtige Information ableiten, dass eine Schwangerschaft für Nebennierenkarzinompatientinnen kein erhöhtes Risiko darstellt.

#### 4. Schlussfolgerung und Ausblick:

Das endogene Cushing Syndrom (CS) ist eine seltene Erkrankung mit einer hohen Morbidität und Mortalität. Diagnose, Differentialdiagnose und Behandlung des CS sind komplex und aufgrund der geringen Patientenzahlen häufig nicht ausreichend validiert. Voraussetzung für die Etablierung und Validierung diagnostischer Methoden und therapeutischer Verfahren des CS sind die Untersuchung entsprechender Fragestellungen an

größeren Kollektiven. Die Sammlung von Patientendaten durch das *deutsche Cushing-Register (CUSTODES)*, das von Ärzten der Ludwig Maximilians Universität geleitet wird, und des *European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT)* ermöglicht die systematische und umfassende Charakterisierung dieses seltenen Krankheitsbildes und die Untersuchung von konkreten Fragestellungen an einem größeren Studienkollektiv. Mit der Beantwortung der o.g. Fragestellungen konnten wertvolle Informationen zu offenen Fragen des CS gewonnen werden. Die Messung des Cortisols im 24-h Urin (UFC) ist ein wichtiges Primärverfahren zur korrekten Diagnosestellung eines CS. Durch den direkten Vergleich der diagnostischen Qualität der UFC Messung mittels automatisiertem Immunoassay und Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) konnten wir demonstrieren, dass auch mit den kostengünstigen und allgemein verfügbaren Immunoassays eine hohe diagnostische Präzision erreicht werden kann. Die vergleichbare diagnostische Qualität ist eine wichtige Information für kleinere Labore ohne Zugang zu spektrometrischen Verfahren. Demgegenüber besitzen hochspezifische Analyseverfahren wie die LC-MS/MS oder die Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS) möglicherweise einen großen Vorteil für die Therapiekontrolle unter adrenostatischen Behandlung mit Metyrapon. Aktuell wird außerdem von uns untersucht, ob der Einsatz der hochspezifischen GC-MS zu einer exakteren Diagnosestellung eines CS führt.

Bislang existieren keine einheitlichen Diagnosekriterien für die Differenzierung zwischen einem Morbus Cushing (MC) und einem ektopen Cushing Syndrom (ECS) mit dem Corticotropin Releasing Hormone (CRH) Test. Die Untersuchung der Testkriterien in unserer Kohorte ergab, dass ein ACTH-Anstieg von 43%<sub>B</sub> nach 15 Minuten den besten diagnostischen Vorhersagewert für einen MC hatte und, dass ein ECS ausgeschlossen werden konnte, wenn sowohl der CRH-Test als auch der hochdosierte Dexamethason Suppression Test (HDDS)

negativ waren. Wenn diese Ergebnisse in weiteren, prospektiven Studien bestätigt werden, könnte eine einzelne Blutentnahme nach CRH-Injektion das bisher zeit- und kosten- aufwendige Testprotokoll über 120 Minuten ersetzen. Ein weiteres, langfristiges Ziel ist eine exakte und ausreichend validierte Diagnosestellung anhand von biochemischen Parametern, damit in Zukunft die Indikation zur Durchführung der invasiven und aufwendigen Katheterisierung des Sinus petrosus inferior (IPSS) seltener gestellt werden muss.

Auch in der Behandlung des CS, insbesondere in der Beurteilung des therapeutischen Stellenwertes der bilateralen Adrenalectomie (BADX) existierten bislang nur wenige Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen. Durch die Untersuchung einer großen Kohorte von Patienten aus dem deutschen Cushing Register und einer systematischen Analyse bisher veröffentlichter Studien, haben wir wichtige Erkenntnisse zum operativen Outcome und langfristigem Ergebnis dieser Behandlung gewinnen können. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass die BADX ein risikoarmer und gleichzeitig hocheffektiver Eingriff ist und zu einer zuverlässigen Remission des Hypercortisolismus und der Cushing-assoziierten Komorbiditäten führt. In Übereinstimmung mit einer früheren Untersuchung<sup>3</sup> fiel in beiden Arbeiten auf, dass fast die Hälfte aller Todesfälle innerhalb des ersten 12 Monate nach Behandlung des CS durch BADX auftraten und hauptsächlich auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen waren. Aus diesen Informationen sollte ein verbessertes Konzept für eine strukturierte Nachsorge der Patienten entwickelt werden, dass eine intensive klinische Betreuung mit dem Fokus auf kardiovaskuläre Komorbiditäten in dem ersten Jahr nach BADX beinhaltet. Insgesamt unterstützen unsere Untersuchungen den frühen Einsatz der BADX bei ausgewählten Patienten mit refraktärem oder okkultem ACTH-abhängigen CS und Kontraindikationen oder Unwirksamkeit einer medikamentösen Therapie. In Anbetracht der Fortschritte der medikamentösen Therapie des CS ist es wichtig, in zukünftigen Studien die

Vor- und Nachteile der medikamentösen und operativen Behandlung vergleichend zu analysieren.

Wenn ein Cushing Syndrom in der Schwangerschaft auftritt, ist die Ursache überproportional häufig ein Nebennierenrindenkarzinom (ACC). Die Prognose des ACC in der Schwangerschaft wurde bisher als besonders ungünstig beurteilt. Die von uns analysierten Daten von Patientinnen aus dem ENSAT Register, bei denen nach der Behandlung eines ACC eine Schwangerschaft eingetreten ist, ergaben keinen negativen Einfluss einer Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf. Insgesamt schien sich eine Schwangerschaft nach der Diagnose sogar eher günstig auf das Überleben auszuwirken, wobei hier ein Selbstselektionsbias („healthy mother effect“) nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse sind eine wichtige Information für Patientinnen mit Kinderwunsch nach der Diagnose eines ACC. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes und der kleinen Stichprobengröße (17 Patientinnen) ist es wichtig, weitere Daten zu dieser Fragestellung zu sammeln und auszuwerten.

Das übergeordnete Ziel der Behandlung von Patienten mit CS ist, durch eine frühe Diagnose und effektive Therapie die Prognose und die Lebensqualität zu verbessern. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind wichtige Ansatzpunkte zur Etablierung zuverlässiger Diagnosepfade und Therapiestandards des CS.



## Referenzen:

1. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-1540.
2. Clayton RN, Jones PW, Reulen RC, Stewart PM, Hassan-Smith ZK, Ntali G, Karavitaki N, Dekkers OM, Pereira AM, Bolland M, Holdaway I, Lindholm J. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):569-576.
3. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):117-123.
4. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary.* 2015;18(3):283-289.
5. Hirsch D, Tsvetov G, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Nadler V, Alboim S, Kopel V. Incidence of Cushing's syndrome in patients with significant hypercortisoluria. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):41-48.
6. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, Machado MC, Hanzu FA, Zopp S, Ritzel K, Riester A, Braun LT, Kreitschmann-Andermahr I, Storr HL, Bansal P, Barahona MJ, Cosaro E, Dogansen SC, Johnston PC, Santos de Oliveira R, Raftopoulos C, Scaroni C, Valassi E, van der Werff SJA, Schopohl J, Beuschlein F, Reincke M. Time to diagnosis in Cushing's syndrome: A meta-analysis based on 5367 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019.
7. Wudy SA, Schuler G, Sanchez-Guijo A, Hartmann MF. The art of measuring steroids: Principles and practice of current hormonal steroid analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;179:88-103.
8. Osswald A, Wang R, Beuschlein F, Hartmann MF, Wudy SA, Bidlingmaier M, Zopp S, Reincke M, Ritzel K. Performance of LC-MS/MS and immunoassay based 24-h urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;190:193-197.
9. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015;7:281-293.
10. Ritzel K, Beuschlein F, Berr C, Osswald A, Reisch N, Bidlingmaier M, Schneider H, Honegger J, Geyer LL, Schopohl J, Reincke M. ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):197-204.
11. Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1451-1459.
12. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998;19(5):647-672.
13. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):3939-3948.
14. Reincke M, Ritzel K, Osswald A, Berr C, Stalla G, Hallfeldt K, Reisch N, Schopohl J, Beuschlein F. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M23-32.
15. Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, Deutschbein T, Rubinstein G, Ritzel K, Zopp S, Bertherat J, Beuschlein F, Reincke M. Long-Term Outcome of Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia After Unilateral Adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2985-2993.
16. Rubinstein G, Osswald A, Zopp S, Ritzel K, Theodoropoulou M, Beuschlein F, Reincke M. Therapeutic options after surgical failure in Cushing's disease: A critical review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101270.

17. Osswald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, Ritzel K, Mickisch A, Knerr F, Stanojevic M, Hallfeldt K, Schopohl J, Kuhn KA, Stalla G, Beuschlein F, Reincke M. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):209-215.
18. Abiven-Lepage G, Coste J, Tissier F, Groussin L, Billaud L, Dousset B, Goffinet F, Bertagna X, Bertherat J, Raffin-Sanson ML. Adrenocortical carcinoma and pregnancy: clinical and biological features and prognosis. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):793-800.
19. de Corbiere P, Ritzel K, Cazabat L, Ropers J, Schott M, Libe R, Koschker AC, Leboulleux S, Deutschbein T, Do Cao C, Hahner S, Drui D, Miehle K, Caron P, Waldmann J, Chabre O, Quinkler M, Touraine P, Villares Fragoso MC, Bertherat J, Bertagna X, Fassnacht M, Raffin-Sanson ML. Pregnancy in Women Previously Treated for an Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4604-4611.
20. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Frigo AC, Albiger N, Camozzi V, Antonelli G, Plebani M, Mantero F, Boscaro M, Scaroni C. Screening Tests for Cushing's Syndrome: Urinary Free Cortisol Role Measured by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3856-3861.
21. Aranda G, Careaga M, Hanzu FA, Patrascioiu I, Rios P, Mora M, Morales-Romero B, Jimenez W, Halperin I, Casals G. Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2016;19(5):496-502.
22. Shapiro L, Elahi S, Riddoch F, Perry LA, Martin L, Akker SA, Monson JP, Drake WM, Grossman AB, Savage MO, Storr HL. Investigation for Paediatric Cushing's Syndrome Using Twenty-Four-Hour Urinary Free Cortisol Determination. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(1):21-26.
23. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):259-273.
24. Dorin RI, Ferries LM, Roberts B, Qualls CR, Veldhuis JD, Lisansky EJ. Assessment of stimulated and spontaneous adrenocorticotropin secretory dynamics identifies distinct components of cortisol feedback inhibition in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(11):3883-3891.
25. Schurmeyer TH, Schulte HM, Avgerinos PC, Tomai TP, Loriaux DL, Gold PW, Chrousos GP. Pharmacology of ovine and human CRH. *Horm Metab Res Suppl*. 1987;16:24-30.
26. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB, Jr. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(5):1308-1312.
27. Nieman LK, Cutler GB, Jr., Oldfield EH, Loriaux DL, Chrousos GP. The ovine corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;69(1):165-169.
28. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1640-1645.
29. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993;39(4):561-577.
30. Isidori AM, Kaltsas GA, Grossman AB. Ectopic ACTH syndrome. *Front Horm Res*. 2006;35:143-156.
31. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznek RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-377.
32. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine S. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-2831.

33. Tomita A, Suzuki S, Hara I, Oiso Y, Mizuno S, Yogo H, Kuwayama A, Kageyama N. Follow-up study on treatment in 27 patients with Cushing's disease: adrenalectomy, transsphenoidal adenomectomy and medical treatment. *Endocrinol Jpn.* 1981;28(2):197-205.
34. Zeiger MA, Fraker DL, Pass HI, Nieman LK, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Norton JA. Effective reversibility of the signs and symptoms of hypercortisolism by bilateral adrenalectomy. *Surgery.* 1993;114(6):1138-1143.
35. Vella A, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Farley DR, Young WF, Jr. Laparoscopic adrenalectomy for adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1596-1599.
36. Hawn MT, Cook D, Deveney C, Sheppard BC. Quality of life after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery.* 2002;132(6):1064-1068; discussion 1068-1069.
37. Li H, Yan W, Mao Q, Lu Z, Zeng Z. Role of adrenalectomy in ectopic ACTH syndrome. *Endocr J.* 2005;52(6):721-726.
38. Chow JT, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Richards ML, Young WF, Jr. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(4):513-519.
39. Alberda WJ, van Eijck CH, Feelders RA, Kazemier G, de Herder WW, Burger JW. Endoscopic bilateral adrenalectomy in patients with ectopic Cushing's syndrome. *Surg Endosc.* 2012;26(4):1140-1145.
40. Smith PW, Turza KC, Carter CO, Vance ML, Laws ER, Hanks JB. Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy. *J Am Coll Surg.* 2009;208(6):1059-1064.
41. Acosta E, Pantoja JP, Gamino R, Rull JA, Herrera MF. Laparoscopic versus open adrenalectomy in Cushing's syndrome and disease. *Surgery.* 1999;126(6):1111-1116.
42. Buell JF, Alexander HR, Norton JA, Yu KC, Fraker DL. Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Anterior versus posterior surgical approach. *Ann Surg.* 1997;225(1):63-68.
43. O'Riordain DS, Farley DR, Young WF, Jr., Grant CS, van Heerden JA. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery.* 1994;116(6):1088-1093; discussion 1093-1084.
44. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Simeoli C, Colao A. Cushing's disease: the burden of illness. *Endocrine.* 2017;56(1):10-18.
45. Webb SM, Santos A, Resmini E, Martinez-Momblan MA, Martel L, Valassi E. Quality of Life in Cushing's disease: A long term issue? *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79(3):132-137.
46. Valassi E, Feelders R, Maiter D, Chanson P, Yaneva M, Reincke M, Krsek M, Toth M, Webb SM, Santos A, Paiva I, Komerduš I, Droste M, Tabarin A, Strasburger CJ, Franz H, Trainer PJ, Newell-Price J, Wass JA, Papakokkinou E, Ragnarsson O, Group ES. Worse Health-Related Quality of Life at long-term follow-up in patients with Cushing's disease than patients with cortisol producing adenoma. Data from the ERCUSYN. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):787-798.
47. Forget H, Lacroix A, Cohen H. Persistent cognitive impairment following surgical treatment of Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27(3):367-383.
48. Osswald A, Deutschbein T, Berr CM, Plomer E, Mickisch A, Ritzel K, Schopohl J, Beuschlein F, Fassnacht M, Hahner S, Reincke M. Surviving ectopic Cushing's syndrome: quality of life, cardiovascular and metabolic outcomes in comparison to Cushing's disease during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(2):109-116.
49. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M, Allolio B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):407-416.
50. Assie G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugue MA, Karray F, Dousset B, Bertherat J, Legmann P, Bertagna X. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):172-179.

51. Gil-Cardenas A, Herrera MF, Diaz-Polanco A, Rios JM, Pantoja JP. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery*. 2007;141(2):147-151; discussion 151-142.
52. Prajapati OP, Verma AK, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK. Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: Pros and cons. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(6):834-840.
53. Graffeo CS, Perry A, Carlstrom LP, Meyer FB, Atkinson JLD, Erickson D, Nippoldt TB, Young WF, Pollock BE, Van Gompel JJ. Characterizing and predicting the Nelson-Salassa syndrome. *J Neurosurg*. 2017;127(6):1277-1287.
54. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, van Aken MO, Voormolen JH, Romijn JA. Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):976-981.
55. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jorgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2012;23(3):278-282.
56. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BM, Pasireotide BSG. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):914-924.
57. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daousi C, Rajeev SP, Davis J, Cheer K, Drake W, Gunganah K, Grossman A, Gurnell M, Powlson AS, Karavitaki N, Huguet I, Kearney T, Mohit K, Meeran K, Hill N, Rees A, Lansdown AJ, Trainer PJ, Minder AE, Newell-Price J. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4146-4154.
58. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantyghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1623-1630.
59. Broersen LHA, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, Dekkers OM. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2018;21(6):631-641.
60. Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman LK, Hofland LJ, Lacroix A. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):300-312.
61. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):G1-G46.
62. Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L, Bertagna X, Laudat MH, Luton JP. Cushing's syndrome and pregnancy: aetiologies and prognosis in twenty-two patients. *Eur J Med*. 1992;1(2):83-89.
63. Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(1):1-20, v.
64. Sirianni R, Zolea F, Chimento A, Ruggiero C, Cerquetti L, Fallo F, Pilon C, Arnaldi G, Carpinelli G, Stigliano A, Pezzi V. Targeting estrogen receptor-alpha reduces adrenocortical cancer (ACC) cell growth in vitro and in vivo: potential therapeutic role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for ACC treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):E2238-2250.
65. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(3):818-823.
66. Rosenberg D, Groussin L, Jullian E, Perlemonne K, Medjane S, Louvel A, Bertagna X, Bertherat J. Transcription factor 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate-responsive element-binding

- protein (CREB) is decreased during human adrenal cortex tumorigenesis and fetal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3958-3965.
67. Rainey WE, Carr BR, Wang ZN, Parker CR, Jr. Gene profiling of human fetal and adult adrenals. *J Endocrinol.* 2001;171(2):209-215.

## Abkürzungsverzeichnis:

ACC	Nebennierenrindenkarzinom (adrenocorticales Carcinom)
ACS	adrenales Cushing Syndrom
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
BADX	bilaterale Adrenalektomie
CRH	corticotropin releasing Hormon
CS	Cushing Syndrom
CUSTODES	Cushing Syndrom Therapie und Outcome in Deutschland (deutsches Cushing Register)
DST	Dexamethason-Suppressions-Test
ECS	ektopes Cushing Syndrom
ECLIA	Elektro-Chemilumineszenz-Immunoassay
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENSAT	European network for the study of adrenal tumors
HDDS	hochdosierter Dexamethason Suppressions-Test
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie gekoppelt
LNSC	mitternächtlicher Speichelcortisolwert (late-night salivary cortisol)
LR+	positiver Likelihoodquotient (positive likelihood ratio)
MC	Morbus Cushing
MRT	Magnetresonanztomographie
ROC	receiver operating characteristic
SF-36	Short Form Health 36
TSS	Transssphenoidale Operation (transssphenoidal surgery)
UFC	freies Cortisol im 24-h Sammelurin
YI	Youden Index

## Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen Dr. med. K. Ritzel

### Originalarbeiten: Erst- oder Letztautorenschaften und geteilte Erstautorenschaften:

1. Osswald A, Wang R, Beuschlein F, Hartmann MF, Wudy SA, Bidlingmaier M, Zopp S, Reincke M, **Ritzel K**. Performance of LC-MS/MS and immunoassay based 24-h urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019; 190:193-197. IF: 3,785
2. **Ritzel K**, Beuschlein F, Berr C, Osswald A, Reisch N, Bidlingmaier M, Schneider H, Honegger J, Geyer LL, Schopohl J, Reincke M. ACTH after 15 min distinguishes between Cushing's disease and ectopic Cushing's syndrome: a proposal for a short and simple CRH test. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):197-204. IF: 3,892
3. de Corbiere\* P, **Ritzel K\***, Cazabat L, Ropers J, Schott M, Libe R, Koschker AC, Leboulleux S, Deutschbein T, Do Cao C, Hahner S, Drui D, Miehl K, Caron P, Waldmann J, Chabre O, Quinkler M, Touraine P, Villares Fragoso MC, Bertherat J, Bertagna X, Fassnacht M, Raffin-Sanson ML. Pregnancy in Women Previously Treated for an Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4604-4611. IF: 5,531
4. **Ritzel K**, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):3939-3948. IF: 6,310
5. **Hucking K**, Watanabe RM, Stefanovski D, Bergman RN. OGTT-derived measures of insulin sensitivity are confounded by factors other than insulin sensitivity itself. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(8):1938-1945. IF: 2,762
6. **Hucking K**, Hsu IR, Ionut V, Bergman RN. Deconvolution as a novel approach to analyze moment-to-moment free fatty acid release. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(10):2416-2423. IF: 1,520
7. **Hucking K**, Kostic Z, Pox C, et al. alpha-Glucosidase inhibition (acarbose) fails to enhance secretion of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) and to delay gastric emptying in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005;22(4):470-476. IF: 2,727
8. **Hucking K**, Hamilton-Wessler M, Ellmerer M, Bergman RN. Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo. *J Clin Invest*. 2003;111(2):257-264. IF: 14,307
9. Meier JJ\*, **Hucking K\***, Holst JJ, Deacon CF, Schmiegel WH, Nauck MA. Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(11):2497-2504. IF: 7,700

Originalarbeiten: Koautorenschaften:

1. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, Machado MC, Hanzu FA, Zopp S, **Ritzel K**, Riester A, Braun LT, Kreitschmann-Andermahr I, Storr HL, Bansal P, Barahona MJ, Cosaro E, Dogansen SC, Johnston PC, Santos de Oliveira R, Raftopoulos C, Scaroni C, Valassi E, van der Werff SJA, Schopohl J, Beuschlein F, Reincke M. Time to Diagnosis in Cushing's Syndrome: A Meta-Analysis Based on 5367 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3): dgz136. IF: 5,605
2. Elbelt U, Schlaffer SM, Buchfelder M, Knappe UJ, Vila G, Micko A, Deutschbein T, Unger N, Lammert A, Topuzoglu-Müller T, Bojunga J, Droste M, Johanssen S, Kolenda H, **Ritzel K**, Buslei R, Strasburger CJ, Petersenn S, Honegger J. Efficacy of Temozolomide Therapy in Patients With Aggressive Pituitary Adenomas and Carcinomas-A German Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3): dgz211. IF: 5,605
3. Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, Deutschbein T, Rubinstein G, **Ritzel K**, Zopp S, Bertherat J, Beuschlein F, Reincke M. Long-Term Outcome of Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia After Unilateral Adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2985-2993. IF: 5,605
4. Osswald A, Deutschbein T, Berr CM, Plomer E, Mickisch A, **Ritzel K**, Schopohl J, Beuschlein F, Fassnacht M, Hahner S, Reincke M. Surviving ectopic Cushing's syndrome: quality of life, cardiovascular and metabolic outcomes in comparison to Cushing's disease during long-term follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(2):109-116. IF: 5,107
5. Berr CM, Stieg MR, Deutschbein T, Quinkler M, Schmidmaier R, Osswald A, Reisch N, **Ritzel K**, Dimopoulou C, Fazel J, Hahner S, Stalla GK, Beuschlein F, Reincke M. Persistence of myopathy in Cushing's syndrome: evaluation of the German Cushing's Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):737-746. IF: 4,333
6. Berr CM, Di Dalmazi G, Osswald A, **Ritzel K**, Bidlingmaier M, Geyer LL, Treitl M, Hallfeldt K, Rachinger W, Reisch N, Blaser R, Schopohl J, Beuschlein F, Reincke M. Time to recovery of adrenal function after curative surgery for Cushing's syndrome depends on etiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1300-1308. IF: 5,531
7. Osswald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, **Ritzel K**, Mickisch A, Knerr F, Stanojevic M, Hallfeldt K, Schopohl J, Kuhn KA, Stalla G, Beuschlein F, Reincke M. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):209-215. IF: 4,069
8. Ader M, Stefanovski D, Kim SP, Richey JM, Ionut V, Catalano KJ, **Hucking K**, Ellmerer M, Van Citters G, Hsu IR, Chiu JD, Woolcott OO, Harrison LN, Zheng D, Lottati M, Kolka CM, Mooradian V, Dittmann J, Yae S, Liu H, Castro AV, Kabir M, Bergman RN. Hepatic insulin clearance is the primary determinant of insulin sensitivity in the normal dog. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(5):1238-1245. IF: 3,734



9. Ellmerer M, Hamilton-Wessler M, Kim SP, **Huecking K**, Kirkman E, Chiu J, Richey J, Bergman RN. Reduced access to insulin-sensitive tissues in dogs with obesity secondary to increased fat intake. *Diabetes*. 2006;55(6):1769-1775. IF: 7,955
10. Ionut V, Liberty IF, **Hucking K**, Lottati M, Stefanovski D, Zheng D, Bergman RN. Exogenously imposed postprandial-like rises in systemic glucose and GLP-1 do not produce an incretin effect, suggesting an indirect mechanism of GLP-1 action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(4): E779-785. IF: 4,123
11. Ionut V, **Hucking K**, Liberty IF, Bergman RN. Synergistic effect of portal glucose and glucagon-like peptide-1 to lower systemic glucose and stimulate counter-regulatory hormones. *Diabetologia*. 2005;48(5):967-975. IF: 5,337
12. Ader M, Kim SP, Catalano KJ, Ionut V, **Hucking K**, Richey JM, Kabir M, Bergman RN. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of olanzapine and risperidone in dogs. *Diabetes*. 2005;54(3):862-871. IF: 8,028
13. Nauck MA, El-Ouaghli A, Gabrys B, **Hucking K**, Holst JJ, Deacon CF, Gallwitz B, Schmidt WE, Meier JJ. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Regul Pept*. 2004;122(3):209-217. IF: 2,650
14. Ellmerer M, Kim SP, Hamilton-Wessler M, **Hucking K**, Kirkman E, Bergman RN. Physiological hyperinsulinemia in dogs augments access of macromolecules to insulin-sensitive tissues. *Diabetes*. 2004;53(11):2741-2747. IF: 8,848
15. Meier S, **Hucking K**, Ritzel R, Holst JJ, Schmiegel WH, Nauck MA. Absence of a memory effect for the insulinotropic action of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in healthy volunteers. *Horm Metab Res*. 2003;35(9):551-556. IF: 1,699
16. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, **Hucking K**, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3575-3581. IF: 5,477

#### Case reports:

1. Then C, **Ritzel K**, Seibold C, Mann JF, Reincke M. Multiglandular hormone deficiency in a patient with systemic capillary leak syndrome. *Case Rep Med*. 2015; 2015:958283. IF: 0,500
2. Meier JJ, **Hucking K**, Gruneklee D, Schmiegel W, Nauck MA. [Differences in insulin secretion facilitate the differential diagnosis of insulinoma and factitious hypoglycaemia]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127(8):375-378. IF: 1,968

#### Reviews/Buchkapitel:

1. Rubinstein G, Osswald A, Zopp S, **Ritzel K**, Theodoropoulou M, Beuschlein F, Reincke M. Therapeutic options after surgical failure in Cushing's disease: A critical review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101270. IF: 3,808
2. Raffin-Sanson ML, Abiven G, **Ritzel K**, de Corbiere P, Cazabat L, Zaharia R, Groussin L, Libe R, Bertherat J, Fassnacht M, Bertagna X. [Adrenocortical carcinoma and pregnancy]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):139-147. IF: 0,866
3. Reincke M, **Ritzel K**, Osswald A, Berr C, Stalla G, Hallfeldt K, Reisch N, Schopohl J, Beuschlein F. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M23-32. IF: 3,892
4. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, **Huckling K**, Ader M. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14 Suppl 1:16S-19S. IF: 1,520
5. Bergman RN, **Huckling K**, Watanabe RM. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3. Wiley; United Kingdom: 2004. Measuring insulin action *in vivo*; pp. 303–318.
6. Bergman RN, Ader M, **Huecking K**, Van Citters G. Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes.* 2002;51 Suppl 1: S212-220. IF: 8,256

#### Sonstiges:

1. **Ritzel K**, Reincke M, Nitschmann S. [Corticoids in patients with septic shock: Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock (ADRENAL) trial and Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock (APROCCHSS)]. *Internist (Berl).* 2018;59(8):868-870. IF: 0,427